Health Canada Santé Canada

Bulletin 8, numéro 4
octobre 1998

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO :

- Nouvelles récentes sur les risques posés par les médicaments
- Nouveau centre régional EIM de l'Ontario
- Réactions liées à l'arrêt du traitement aux ISRS
- Communiqué

Nouvelles récentes sur les risques posés par les médicaments : application aux Canadien(ne)s

Une méta-analyse récente réalisée par des chercheurs canadiens, Lazarou et ses collaborateurs<1>, sur l'incidence des effets indésirables sérieux et fatals des médicaments (EIM) chez les patients hospitalisés aux États-Unis a soulevé dans la population des inquiétudes au sujet du nombre des EIM graves, et en particulier des effets mortels. Cette étude a attiré l'attention de presque 300 journaux de l'Amérique du Nord, ainsi que celle des médias électroniques (télévision et radio)<2>. Santé Canada a, depuis 1965, un programme de surveillance des EIM qui évalue constamment les effets indésirables des médicaments vendus au Canada afin de protéger la santé et la sécurité des Canadiens. Santé Canada ne réunit malheureusement pas de statistiques comme celles que résume la méta-analyse et l'on ne peut donc établir de comparaisons directes.

Lorsqu'un nouveau médicament est lancé, les Canadiens s'attendent à ce qu'il soit à la fois sûr et efficace. Le Programme des produits thérapeutiques (PPT) de Santé Canada autorise la vente d'un médicament au Canada seulement lorsque son fabricant a démontré qu'il est sûr, efficace et de grande qualité. Tous les médicaments comportent toutefois des risques

qui peuvent produire ou non des effets indésirables. Au cours de l'examen du médicament, les évaluateurs doivent passer en revue les risques documentés, ainsi que les avantages thérapeutiques revendiqués, afin d'assurer qu'en plus de son efficacité comme agent thérapeutique, ses avantages l'emportent sur les risques. Même si le mécanisme d'examen est complet, on estime que plus de 51 % des médicaments approuvés ont des effets secondaires graves qui ne sont pas décelés avant qu'on en approuve la commercialisation<3>. Ce peut être parce que les essais cliniques n'ont pas duré assez longtemps pour que les effets se manifestent, ou parce que les patients susceptibles d'avoir des problèmes ne participent pas toujours aux essais. En outre, au cours d'essais cliniques, on administre souvent un médicament nouveau à moins de 3000 patients. C'est pourquoi un EIM qui a une incidence de 1 sur 10 000 ne sera probablement pas détecté<4>. Vu ces limites inhérentes à tout essai de précommercialisation, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) du Bureau de la surveillance des médicaments du PPT surveille les effets indésirables des médicaments distribués au Canada afin d'assurer qu'ils demeurent sûrs, efficaces et de grande qualité.

Le PCSEIM collabore avec l'industrie, les associations médicales et pharmaceutiques et d'autres organismes de réglementation afin de recueillir et de surveiller les données sur les EIM qui leur sont soumises par les professionnels de la santé, les fabricants de médicaments et les consommateurs. Des sources canadiennes présentent chaque année environ 4200 notifications spontanées d'EIM. Les données recueillies sont entrées dans une base de données et font l'objet d'une surveillance continue qui vise à assurer que :

- les avantages des médicaments distribués au Canada continuent de l'emporter sur les risques;
- les professionnels de la santé et la population sont tenus au courant des effets indésirables importants des médicaments vendus au Canada;
- l'étiquetage et les renseignements sur les produits pharmaceutiques demeurent à jour.

Les scientifiques et les professionnels de la santé reconnaissent que même si rien ne garantit que des programmes de surveillance comme le PCSEIM qui comptent sur des notifications volontaires détecteront tous les nouveaux effets indésirables, ils apportent une contribution précieuse à la protection du public contre les risques pour la santé associés aux médicaments présents sur le marché<5>. La diligence avec laquelle les professionnels de la santé, l'industrie et les consommateurs signalent les EIM et la qualité de l'information reçue sont la pierre angulaire d'un programme de surveillance efficace. Lorsque l'on détecte d'importants EIM nouveaux ou inattendus, on peut prendre diverses mesures pour protéger les Canadiens (voir "Information de qualité dans les notifications volontaires" dans le numéro de juillet de ce bulletin [*JAMC* 1998;159(1):80]).

La collecte et l'évaluation continues des EIM par le PCSEIM sont une façon de renseigner rapidement les professionnels de la santé et la population pour les aider à faire des choix éclairés au sujet des produits thérapeutiques. La connaissance des risques associés aux médicaments et de leur gestion au Canada nous permettent de mettre en contexte les renseignements sur les risques posés par les médicaments.

Rédigé par : Vicky Hogan, MSc, et Chris Turner, MD, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
2. Wysong P. Drugs doing damage. *Med Post* 1998;34(16):1,41.
3. Moore T, Psaty B, Furberg C. Time to act on drug safety. *JAMA* 1998;279(19):1571-3.
4. General policy topics – adverse drug reaction monitoring. *WHO Drug Info* 1997;11(1):1-4.
5. Edwards I. Who cares about pharmacovigilance? *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:83-8.

Nouveau centre régional EIM de l'Ontario

Le PCSEIM est heureux d'annoncer la création du Centre régional des effets indésirables des médicaments (EIM) de l'Ontario. À compter du 1er septembre 1998, on encourage les professionnels de la santé de l'Ontario à signaler tout EIM au nouveau centre. Les praticiens peuvent aussi demander de l'information sur les EIM et obtenir directement du centre des formulaires de notification.

Centre régional des effets indésirables des médicaments de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél. 519 663-8801 (du lundi au vendredi, 8 h 30 à 16 h 30)
téléc. 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Réactions liées à l'arrêt du traitement aux ISRS

Les réactions de sevrage à la suite de l'arrêt des traitements aux antidépresseurs tricycliques sont bien connues et des lignes directrices générales recommandent de réduire la dose graduellement<1>. On a toutefois défini aussi des effets indésirables suite à l'arrêt du traitement aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le risque d'un syndrome d'arrêt du traitement aux ISRS semble plus grand avec les ISRS à demi-vie courte (p. ex., paroxétine, fluvoxamine et sertraline) et lorsque le traitement dure deux mois ou plus<2>. Une recension récente publiée d'articles produits jusqu'en octobre 1996 a permis de repérer 47 rapports de cas de réactions à l'arrêt du traitement aux ISRS, dont 30 mettaient en cause la paroxétine<3>. En outre, un examen de la base de données de l'Organisation mondiale de la santé constituée de rapports de cas °liés à l'arrêt♦ (°syndrome de sevrage♦, °céphalée de sevrage♦ et °convulsions de sevrage♦) d'un traitement à la fluoxétine, à la sertraline et à la paroxétine, provenant des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'Australie, a révélé que le taux de notification (nombre de notifications par million de doses quotidiennes définies vendues par année) était le plus élevé dans le cas de la paroxétine<4>.

Les grandes caractéristiques du syndrome d'arrêt du traitement associées aux ISRS sont les suivantes<2> :

- Les symptômes d'arrêt du traitement ne sont pas attribuables à d'autres causes. Par exemple, ils commencent habituellement à se manifester d'un à trois jours après l'arrêt du traitement aux ISRS, tandis que les signes de rechute de la dépression ne font leur apparition que deux à trois semaines après l'arrêt.
- Ils font leur apparition après un arrêt brutal du traitement, une inobservation fréquente (doses oubliées, °congés de médicament♦ planifiés) et, moins souvent, une réduction de la dose.
- Dans la plupart des cas, les symptômes sont bénins et se résorbent spontanément (ils durent en moyenne de sept à quatorze jours), mais ils peuvent être pénibles.
- Ils se résorbent lorsque l'on recommence à prendre le médicament original ou un autre médicament semblable sur le plan pharmacologique.
- Ils sont réduits au minimum en diminuant graduellement la dose ou en remplaçant le médicament par un autre qui a une demi-vie prolongée (p. ex., fluoxétine).

On a associé toutes sortes de symptômes à l'arrêt du traitement aux ISRS. La plupart des symptômes signalés dans les écrits sont de nature somatique ou physique et peuvent être répartis en cinq groupes : *perte d'équilibre* (p. ex., étourdissements, vertige, ataxie); *symptômes gastro-intestinaux* (p. ex., nausées, vomissements); *symptômes pseudogrippaux*

(p. ex., fatigue, léthargie, myalgie); *perturbation sensorielle* (p. ex., paresthésie, sensation de chocs électriques); et *troubles du sommeil* (p. ex., insomnie, rêves excessifs)<2>. Des symptômes psychologiques peuvent aussi se manifester : les plus fréquents sont l'anxiété, l'agitation, les crises de larmes et l'irritabilité. Habituellement, les symptômes ne sont pas dangereux sur le plan médical, mais ils peuvent être très pénibles et avoir une incidence importante sur la qualité de vie et la productivité<5>. Les symptômes qui semblent particuliers à l'arrêt du traitement aux ISRS sont la perte d'équilibre, les troubles sensoriels (notamment la sensation de chocs électriques) et, peut-être, l'agressivité et l'impulsivité<2>.

Le PCSEIM a reçu 26 notifications de symptômes liés à l'arrêt du traitement aux quatre ISRS vendus au Canada. Le Tableau 1 résume les caractéristiques des patients et des réactions. Dans un cas, les symptômes ont fait leur apparition pendant qu'on réduisait la dose (de 20 mg par jour de paroxétine à 20 mg en alternance avec 10 mg par jour) et dans trois autres, deux concernant la paroxétine et un la fluoxétine, les symptômes sont apparus pendant qu'on réduisait graduellement la dose. Trois des 26 sujets ont été hospitalisés ou leur séjour à l'hôpital a été prolongé.

On a signalé toutes sortes de symptômes d'arrêt du traitement (Tableau 2) et décrit au total 85 réactions, surtout des étourdissements (12), des nausées (7), une paresthésie (5) et des céphalées (4).

Dans trois des cinq notifications indiquant une paresthésie, on a décrit la réaction comme une sensation de chocs électriques. Ces trois notifications portaient sur deux hommes (37 et 42 ans) et une femme (33 ans) qui prenaient de la paroxétine depuis au moins trois mois pour traiter une dépression. La dose quotidienne variait de 20 à 40 mg. La patiente prenait 20 mg/j de paroxétine depuis environ 2 ans lorsqu'elle a commencé à ressentir une sensation de chocs électriques. La dose a été portée à 40 mg/j, ce qui a atténué les symptômes. Six mois plus tard, elle a cessé de prendre la paroxétine. Le lendemain, elle a ressenti de nouveau une sensation de chocs électriques. Elle a recommencé le traitement à la fluoxétine au cours du même mois pendant deux mois et a pris ensuite du millepertuis commun. Les symptômes ont diminué au début du traitement à la fluoxétine, mais ils ont persisté environ cinq mois. Dans les deux autres cas, les symptômes de "chocs électriques" ont débuté environ trois jours après l'arrêt du traitement à la paroxétine et se sont atténués chez les deux patients lorsqu'ils ont repris le traitement. À plusieurs reprises, l'homme de 42 ans a cessé soudainement de prendre la paroxétine et les symptômes sont réapparus. Il a fini par décider de ne prendre aucun médicament. Ses symptômes persistent même s'il ne prend aucun médicament quatre ans après l'incident initial.

Frost et Lal<6> ont signalé trois cas de sensation de chocs électriques après un arrêt du traitement à la paroxétine (deux

cas) et à la sertraline (un cas). La sensation a persisté pendant trois semaines dans un cas (paroxétine) et treize semaines dans l'autre (sertraline). Les symptômes sont apparus pour la première fois un à deux jours après la dernière dose. Chez un des patients qui prenait de la paroxétine, ils sont apparus même si l'on a réduit graduellement le médicament sur trois semaines.

Rosenbaum et Zajecka<5> suggèrent les stratégies suivantes afin de traiter les symptômes associés à l'arrêt de traitement aux ISRS :

- Rassurer le patient en lui disant que les symptômes sont habituellement bénins et transitoires. Dans la plupart des cas, ils se résorbent en sept à quatorze jours.
- Réduire graduellement tous les ISRS, sauf la fluoxétine. La dose réduite finale devrait être plus faible que la dose thérapeutique minimale initiale.
- Si les symptômes aigus réapparaissent pendant la période de réduction ou persistent malgré la réduction, recommencer à administrer le médicament original et ralentir le taux de réduction.
- Si les symptômes sont graves et si le patient est incapable d'arrêter de prendre les ISRS malgré la réduction de la dose, il faut envisager de passer à la fluoxétine (action prolongée).

Les symptômes d'arrêt du traitement peuvent faire leur apparition lorsque l'on met fin au traitement aux ISRS ou que l'on réduit la dose. Il faut conseiller aux patients d'éviter d'arrêter soudainement le traitement aux ISRS ou de prendre des •congés de médicament♦. On recommande de réduire graduellement la dose avant d'arrêter le traitement, mais il faut prévenir les patients que les symptômes peuvent quand même réapparaître.

Rédigé par : Lynn Macdonald, BPh, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. *Drug information for the health care provider*. 18e éd. Rockville (MD): US Pharmacopeial Convention Inc.; 1998.
2. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 7):5-10.
3. Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 7):17-22.
4. Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NFA, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163-9.
5. Rosenbaum JF, Zajecka J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 7):37-40. ost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors [lettre]. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):810.
6. Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors [lettre]. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):810.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des réactions d'arrêt du traitement aux ISRS signalées au PCSEIM au 30 juin 1998

Caractéristiques	Paroxétine	Sertraline	Fluoxétine	Fluvoxamine
N[bre] de patients*	17	4	3	2
Âge moyen des patients (et intervalle), en années	35 (23–43)	40 (35–49)	36 (36)	30,5 (22–37)
Ratio femme:homme	15:2	3:0†	3:0	1:1
Durée du traitement aux ISRS, mois	3 à > 48	2 à 24–36	5 à 12	6 à 13
Durée moyenne (et intervalle) entre l'arrêt et l'apparition des symptômes, en jours	3 (1–14) *n = 14*	4 (1–14) *n = 4*	23 (21–26) *n = 2*	1 *n = 1*
N[bre] de patients qui ont recommencé à prendre le médicament / dont les symptômes ont diminué	10/6 (4 inconnu)	4/3 (1 soulagement partiel)	0	1/1

Note : ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments.
*On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EIM parce qu'il n'a pas été tenu compte des taux de prescription ni de la période de commercialisation du médicament.
†Sexe inconnu dans un cas.

Tableau 2 : Symptômes signalés après un arrêt de traitement aux ISRS

	ISRS; n° (et %) de réactions				
Symptômes	Paroxétine	Sertraline	Fluoxétine	Fluvoxamine	Total
Perte d'équilibre*	14 (29)	2 (11)	2 (22)	–	18 (21)
Troubles gastro-intestinaux†	6 (12)	4 (22)	– –	2 (22)	12 (14)
Symptômes pseudogrippaux‡	2 (4)	2 (11)	1 (11)	2 (22)	7 (8)
Troubles sensoriels§	5 (10)	–	– –	–	5 (6)
Troubles du sommeil¶	1 (2)	1 (6)	– –	–	2 (2)
Troubles psychiatriques**	10 (20)	7 (39)	2 (22)	2 (22)	21 (25)
Autres	11 (23)	2 (11)	4 (45)	3 (33)	20 (24)
Total	49 (100)	18 (100)	9 (100)	9 (100)	85 (100)

*Ataxie, étourdissements, démarche anormale, vertige.
†Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements.
‡Asthénie, frissons, fatigue, fièvre, léthargie, myalgie, malaise.
§Paresthésie.
¶Insomnie.
**Agressivité, agitation, anxiété, troubles de la concentration, confusion, dépression aggravée, dépersonnalisation, hallucinations, réactions maniaques, réactions paranoïaques, somnolence, tendance au suicide.

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

Amantadine et warfarine : élévation du RIN

On a signalé une élévation des valeurs du RIN (ratio international normalisé) après le début d'une thérapie à l'amantadine chez des patients qui prenaient de la warfarine.

Pantoprazole (Pantoloc®) : °crise cardiaque+

On a signalé des épisodes de douleurs thoraciques et de °crise cardiaque+ pendant le traitement au pantoprazole.

Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, *nous vous saurions gré de les signaler* à l'Unité de la notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, Indice de l'adresse 4103B1, Ottawa ON K1A 1B9; télécopieur 613 957-0335; ou à un Centre régional participant.

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 631-5625
téléc. 604 631-5262
adr@dpic.bc.ca

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340
ou 800 667-3425
téléc. 306 966-6377

Ontario
Centre régional EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél 519 663-8801
fax 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692
téléc. 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Edouard et Terre-Neuve
Centre régional EIM de l'Atlantique
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
Drug Information Centre
Ste. 2421, 1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171
téléc. 902 473-8612
rxklsl@qe2-hsc.ns.ca

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses la présidente du Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance ainsi que le personnel des centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et du Programme des produits thérapeutiques.

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC. La version électronique peut-être consulté à la rubrique Publications, à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**

Veuillez noter: Un système de notification volontaire repose sur l' intuition, la réflexion latérale et l' ouverture d' esprit. C' est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.